Santé Canada Health Canada

Votre santé et votre sécurité... notre priorité. *Your health and safety... our priority.*

Projet de décision d'homologation PRD2012-14

Natamycine

(also available in English)

Le 25 mai 2012

Ce document est publié par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Section des publications
Agence de réglementation de
la lutte antiparasitaire
Santé Canada
2720, promenade Riverside
I.A. 6604-E2
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Internet : pmra.publications@hc-sc.gc.ca
santecanada.gc.ca/arla
Télécopieur : 613-736-3758
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou 613-736-3799
pmra.infoserv@hc-sc.gc.ca

Canada

ISSN : 1925-0894 (imprimée)
1925-0908 (en ligne)

Numéro de catalogue : H113-9/2012-14F (publication imprimée)
H113-9/2012-14F-PDF (version PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de Santé Canada, 2012

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou du produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, reproduction électronique ou mécanique, photocopie, enregistrement sur support magnétique ou autre, ou de la verser dans un système de recherche documentaire, sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5.

Table des matières

Aperçu 1
Projet de décision d'homologation concernant la natamycine 1
Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada 1
Qu'est-ce que la natamycine? 2
Considérations relatives à la santé 2
Résidus dans l'eau et les aliments 3
Risques professionnels liés à la manipulation de Zivion M 3
Considérations relatives à l'environnement 4
Considérations relatives à la valeur 4
Mesures de réduction des risques 4
Prochaines étapes 5
Autres renseignements 5
Évaluation scientifique 1
Natamycine 1
1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations 1
1.1 Description de la matière active 1
1.2 Propriétés physico-chimiques de la matière active de qualité technique et de la préparation commerciale 2
1.3 Mode d'emploi 3
1.4 Mode d'action 3
2.0 Méthodes d'analyse 3
2.1 Méthodes d'analyse de la matière active 3
2.2 Méthode d'analyse de la formulation 3
3.0 Effets sur la santé humaine et animale 3
3.1 Sommaire toxicologique 3
3.2 Évaluation de l'exposition aux résidus présents dans les aliments 4
3.2.1 Aliments et eau potable 4
3.2.2 Limites maximales de résidus 6
3.3 Évaluation des risques liés à l'exposition professionnelle et occasionnelle 6
3.3.1 Description de l'utilisation et du scénario d'exposition 6
3.3.2 Évaluation de l'exposition des préposés au mélange, au chargement et à l'application et des risques connexes 6
3.3.3 Évaluation de l'exposition occasionnelle et des risques connexes 7
3.3.4 Exposition après l'application 7
3.4 Déclaration des incidents liés à la santé humaine et animale 7
4.0 Effets sur l'environnement 7
4.1 Devenir et comportement dans l'environnement 7
4.2 Caractérisation des risques environnementaux 8

5.0 Valeur ... 8
5.1 Efficacité contre les organismes nuisibles ... 8
5.1.1 Allégations d'efficacité acceptables ... 8
5.2 Durabilité ... 9
5.2.1 Recensement des solutions de remplacement ... 9
5.2.2 Compatibilité avec les pratiques de lutte actuelles, y compris la lutte intégrée ... 10
Liste des abréviations ... 13
Annexe I Tableaux et figures ... 15
Tableau 1 Sommaire des renseignements sur la toxicité aiguë, les effets irritants, les effets de sensibilisation et la mutagénicité de la natamycine ... 15
Tableau 2 Allégation relative à l'utilisation proposée pour l'étiquette et commentaire sur son acceptabilité ... 16
Tableau 3 Autres fongicides homologués à des fins de lutte contre la môle sèche (*Verticillium fungicola*) dans les cultures de champignons ... 17
Références ... 19

Aperçu

Projet de décision d'homologation concernant la natamycine

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et conformément à ses règlements d'application, l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada propose d'accorder une homologation complète pour la vente et l'utilisation de la matière active de qualité technique natamycine et de Zivion M, qui contient la matière active de qualité technique natamycine, aux fins de la répression de la môle sèche dans les cultures de champignons.

D'après une évaluation des renseignements scientifiques mis à sa disposition, l'ARLA juge que, dans les conditions d'utilisation approuvées, les produits ont de la valeur et ne présentent aucun risque inacceptable pour la santé humaine ni pour l'environnement.

Le présent aperçu décrit les principaux points de l'évaluation, tandis que l'évaluation scientifique présente des renseignements techniques détaillés sur les évaluations des risques pour la santé humaine et pour l'environnement ainsi que sur la valeur de la matière active de qualité technique natamycine et de Zivion M.

Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada

L'objectif premier de la *Loi sur les produits antiparasitaires* est de prévenir les risques inacceptables que présente l'utilisation des produits antiparasitaires pour les personnes et l'environnement. L'ARLA estime que les risques sanitaires ou environnementaux sont acceptables[1] s'il existe une certitude raisonnable qu'aucun dommage à la santé humaine, aux générations futures ou à l'environnement ne résultera de l'exposition aux produits en question ou de l'utilisation de ceux-ci, compte tenu des conditions d'homologation proposées. La Loi exige aussi que les produits aient une valeur[2] lorsqu'ils sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur leur étiquette respective. Ces conditions d'homologation peuvent inclure l'ajout de mises en garde particulières sur l'étiquette d'un produit en vue de réduire davantage les risques.

Pour en arriver à une décision, l'ARLA se fonde sur des politiques et des méthodes d'évaluation des risques qui sont modernes et rigoureuses. Ces méthodes tiennent compte des caractéristiques uniques des sous-populations humaines sensibles (par exemple, les enfants) et des organismes sensibles dans l'environnement (par exemple, ceux qui sont les plus sensibles aux contaminants de l'environnement). Ces méthodes et ces politiques consistent également à examiner la nature des effets observés et à évaluer les incertitudes liées aux prévisions concernant les répercussions

---

1 « Risques acceptables » tels que définis au paragraphe 2(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

2 « Valeur » telle que définie au paragraphe 2(1) de la *Loi sur les produits antiparasitaires* : « L'apport réel ou potentiel d'un produit dans la lutte antiparasitaire, compte tenu des conditions d'homologation proposées ou fixées, notamment en fonction : *a*) de son efficacité; *b*) des conséquences de son utilisation sur l'hôte du parasite sur lequel le produit est destiné à être utilisé; *c*) des conséquences de son utilisation sur l'économie et la société de même que de ses avantages pour la santé, la sécurité et l'environnement. »

découlant de l'utilisation des pesticides. Pour obtenir de plus amples renseignements sur la façon dont l'ARLA réglemente les pesticides, sur le processus d'évaluation et sur les programmes de réduction des risques, veuillez consulter le site Web de l'ARLA à santecanada.gc.ca/arla.

Avant de rendre une décision concernant l'homologation de la natamycine, l'ARLA examinera tous les commentaires reçus du public en réponse au présent document de consultation[3]. L'ARLA publiera ensuite un document de décision d'homologation[4] dans lequel elle présentera sa décision, les raisons qui la justifient, un résumé des commentaires formulés au sujet du projet de décision d'homologation et sa réponse à ces commentaires.

Afin d'obtenir des précisions sur les renseignements exposés dans cet aperçu, veuillez consulter le volet de l'évaluation scientifique du présent document de consultation.

Qu'est-ce que la natamycine?

La natamycine est une substance produite de manière naturelle par *Streptomyces natalensis*, une bactérie du sol, qui inactive la germination des spores fongiques.

Considérations relatives à la santé

Les utilisations approuvées de la natamycine peuvent-elles nuire à la santé humaine?

Il est peu probable que la natamycine nuise à la santé humaine si elle est utilisée conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette.

Une personne peut être exposée à la natamycine lorsqu'elle manipule la préparation commerciale Zivion M, un fongicide utilisé pour réprimer la môle sèche dans les cultures de champignons de Paris (*Agaricus bisporus*). Au moment d'évaluer les risques pour la santé, deux facteurs importants sont pris en considération : la dose n'ayant aucun effet sur la santé et la dose à laquelle les gens sont susceptibles d'être exposés. Les doses utilisées pour évaluer les risques sont déterminées de façon à protéger les sous-populations humaines les plus sensibles (par exemple, les enfants et les mères qui allaitent). Seules les utilisations entraînant une exposition à des doses bien inférieures à celles n'ayant eu aucun effet nocif chez les animaux soumis aux essais en laboratoire sont considérées comme étant acceptables à des fins d'homologation.

La matière active de qualité technique, la natamycine (98 %), est faiblement toxique en doses aiguës par voie orale, par voie cutanée et par inhalation. Elle cause une irritation grave des yeux, et une irritation légère de la peau. La natamycine n'est pas un sensibilisant cutané. Des mises en garde indiquant que le produit peut irriter les yeux doivent figurer sur l'étiquette de la matière active de qualité technique.

---

3 « Énoncé de consultation », conformément au paragraphe 28(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.
4 « Énoncé de décision », conformément au paragraphe 28(5) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

Les travailleurs qui manipulent la préparation commerciale, Zivion M, ainsi que les travailleurs qui effectuent des tâches après l'application du produit comme la récolte, le nettoyage et l'entretien peuvent subir une exposition par voie cutanée. Par conséquent, l'étiquette de la préparation commerciale doit comporter des mises en garde recommandant le port de l'équipement de protection individuel afin de réduire les risques d'exposition. L'exposition occasionnelle devrait être minime puisque seuls des travailleurs devraient être présents à l'intérieur des champignonnières pendant les applications.

Résidus dans l'eau et les aliments

Les risques liés à l'exposition par voie alimentaire aux résidus présents dans l'eau et les aliments ne sont pas préoccupants.

La natamycine est utilisée depuis longtemps comme additif alimentaire pour prévenir la détérioration des aliments par les moisissures et les levures. Son ajout direct comme additif alimentaire est autorisé dans plus de 70 pays. La préparation commerciale Zivion M est destinée à être directement appliquée sur la couche de champignons au cours du gobetage et de la fructification; cependant, l'exposition aux résidus dans les aliments ne devrait pas être préoccupante puisque des estimations prudentes de l'exposition indiquent que l'utilisation proposée de Zivion M ne contribuera pas à augmenter de manière notable l'exposition à la natamycine par voie alimentaire en concentrations supérieures à celles qui s'observent actuellement à la suite de son utilisation comme additif alimentaire.

Par conséquent, il est peu probable que l'utilisation proposée de Zivion M présente des risques inacceptables liés à l'exposition par voie alimentaire si le produit est employé conformément au mode d'emploi qui figure sur son étiquette. En outre, comme Zivion M doit être appliqué à l'intérieur, dans des chambres de cultures, aucune exposition à des résidus de natamycine dans l'eau potable ne devrait se produire. L'ARLA a également établi qu'il n'était pas nécessaire de fixer une limite maximale de résidus pour la natamycine.

Risques professionnels liés à la manipulation de Zivion M

Les risques professionnels ne sont pas préoccupants lorsque Zivion M est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur son étiquette, qui comprend des mesures de protection.

L'exposition professionnelle des personnes qui manipulent Zivion M ne devrait pas entraîner de risque inacceptable lorsque le produit proposé est utilisé conformément au mode d'emploi qui figure sur son étiquette.

Les mises en garde et les énoncés relatifs aux mesures d'hygiène qui figurent sur l'étiquette (par exemple, port de l'équipement de protection individuel) sont considérés comme adéquats pour protéger les personnes contre les risques liés à l'exposition professionnelle.

Considérations relatives à l'environnement

Qu'arrive-t-il lorsque la natamycine pénètre dans l'environnement?

L'utilisation proposée de la natamycine à l'intérieur des champignonnières ne devrait pas entraîner une exposition environnementale.

La natamycine est une substance présente à l'état naturel dans l'environnement. Si elle est utilisée comme on le propose à l'intérieur des champignonnières, des quantités négligeables de natamycine peuvent pénétrer dans le milieu pendant son utilisation ou au cours de l'élimination du compost de culture après utilisation.

Considérations relatives à la valeur

Quelle est la valeur de Zivion M?

Zivion M est un fongicide biologique qui réprime la môle sèche dans les cultures de champignons.

Zivion M limite l'apparition de la môle sèche dans les champignonnières commerciales. Le produit n'entrave pas la croissance mycélienne et il ne nuit pas au rendement.

Mesures de réduction des risques

Les étiquettes apposées sur les contenants des produits antiparasitaires homologués précisent le mode d'emploi de ces produits. On y trouve notamment des mesures de réduction des risques visant à protéger la santé humaine et l'environnement. Les utilisateurs sont tenus par la loi de s'y conformer.

Voici les principales mesures proposées sur l'étiquette de la matière active de qualité technique natamycine et de Zivion M pour réduire les risques possibles relevés dans le cadre de la présente évaluation.

Principales mesures de réduction des risques

Santé humaine

Les mots indicateurs « DANGER – IRRITANT POUR LES YEUX » doivent figurer dans l'aire d'affichage principale de l'étiquette de la matière active de qualité technique natamycine. Les énoncés « Gravement irritant pour les yeux. ÉVITER tout contact avec les yeux. » doivent figurer dans l'aire d'affichage secondaire de l'étiquette de la matière active de qualité technique natamycine.

L'équipement de protection individuel qui doit être porté pendant toutes les tâches liées à la manipulation, au nettoyage et à l'entretien comprend un vêtement à manches longues, un pantalon long, des chaussures et des chaussettes, des gants imperméables et des lunettes de protection.

Environnement

Aucune mesure de réduction des risques n'est requise pour l'utilisation proposée de la matière active de qualité technique natamycine et de sa préparation commerciale, Zivion M, dans les installations de culture des champignons.

Prochaines étapes

Avant de prendre une décision définitive au sujet de la natamycine, l'ARLA examinera tous les commentaires du public en réponse à ce document. Elle acceptera les commentaires écrits au sujet du présent projet de décision pendant une période de 45 jours à compter de sa date de publication. Veuillez faire parvenir tout commentaire aux Publications, dont les coordonnées se trouvent sur la page couverture du présent document. L'ARLA publiera ensuite un document de décision d'homologation dans lequel seront exposés sa décision, les motifs de cette décision, un résumé des commentaires reçus au sujet du projet de décision d'homologation et sa réponse à ces commentaires.

Autres renseignements

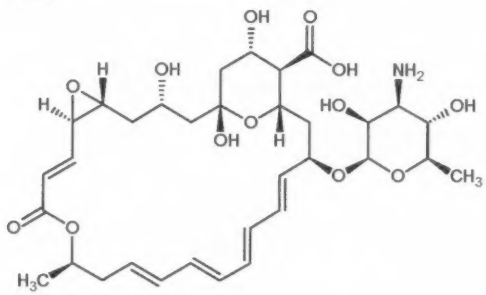
Une fois qu'elle aura pris sa décision concernant l'homologation de la natamycine, l'ARLA publiera un document de décision d'homologation (reposant sur le volet de l'évaluation scientifique du présent document de consultation). En outre, les données d'essai faisant l'objet de renvois dans le présent document seront mises à la disposition du public, sur demande, dans la salle de lecture de l'ARLA située à Ottawa.

Évaluation scientifique

Natamycine

1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations

1.1 Description de la matière active

Matière active	Natamycine
Utilité	Fongicide
Nom chimique	
1. Union internationale de chimie pure et appliquée	Acide (*1R,3S,5R,7R,8E,12R,14E,16E,18E,20E,22R,24S,25R,26S*)-22-[(3-amino-3,6-didésoxy-β-D-mannopyranosyl)oxy]-1,3,26-trihydroxy-12-méthyl-10-oxo-6,11,28-trioxatricyclo [22.3.1.$0^{5,7}$] octacosa-8,14,16,18,20-pentaène-25-carboxylique
2. Chemical Abstracts Service	Acide 6,11,28-trioxatricyclo[22.3.1.$0^{5,7}$]octacosa-8,14,16,18,20-pentaène-25-carboxylique, 22-[(3-amino-3,6-didésoxy-β-D-mannopyranosyl)oxy]-1,3,26-trihydroxy-12-méthyl-10-oxo-, (*1R,3S,5R,7R,8E,12R,14E,16E,18E,20E,22R,24S,25R,26S*)-
Numéro de registre du Chemical Abstracts Service	7681-93-8
Formule moléculaire	$C_{33}H_{47}NO_{13}$
Masse moléculaire	665,7
Formule développée	
Pureté de la matière active	91,02 %

1.2 Propriétés physico-chimiques de la matière active de qualité technique et de la préparation commerciale

Produit technique : matière active de qualité technique natamycine

Propriété	Résultat
Couleur et état physique	Produit blanc ou crème pâle sous forme de poudre ou de cristaux
Odeur	Inodore ou odeur légèrement acidulée
Plage de fusion	Ne fond pas; noircit à 200 °C; se décompose nettement entre 280 et 300 °C.
Plage d'ébullition	Sans objet; le produit est solide à température ambiante.
Masse volumique	Produit non tassé en vrac : 0,3 g/ml Produit tassé en vrac : 0,59 g/ml
Pression de vapeur à 20 °C	Sans objet; le produit est un solide.
Constante de la loi d'Henry à 20 °C	$2{,}27 \times 10^{-26}$ Pa·m^3·mole^{-1}
Spectre ultraviolet-visible	Pics d'absorption maximale à 292, 305 et 320 nm. Pas d'absorption maximale à des longueurs d'onde supérieures à 350 nm.
Solubilité dans l'eau à 20 °C	De 30 à 50 ppm entre 20 et 25 °C et à pH entre 5 et 7,5; très soluble à pH $\geq$ 10 ou à pH $\leq$ 2, mais se dégrade rapidement.
Solubilité des solvants organiques à 20 °C	Méthanol = 0,3 % Éthanol = 40 ppm Acétone = 10 ppm Acétate d'éthyle = 10 ppm Acide acétique glacial = 25 %
Coefficient de partage *n*-octanol-eau (K_{oe})	Log K_{oe} = –3,67
Constante de dissociation (pK_a)	Point isoélectrique à pH 6,5; p*Ka* : 8,35 et 4,6
Stabilité (température, métaux)	La natamycine est stable à 54 °C pendant 14 jours. Les études sur la stabilité à l'entreposage menées à l'appui des utilisations pharmaceutiques ont montré que la stabilité était acceptable dans des essais d'une durée de 2 à 5 ans. La natamycine se dégrade au contact de la plupart des métaux et des ions métalliques. Cependant, le produit n'est pas emballé dans des contenants en métal.

Préparation commerciale : Zivion M

Propriété	Résultat
Couleur	Incolore
Odeur	Inodore
État physique	Liquide visqueux
Type de formulation	Suspension (SU)
Garantie	10,34 %
Description du contenant	Chaudière, jerrican, fût ou contenant géant en plastique de polyéthylène haute densité (5 à 1 000 L)
Masse volumique	1,08 g/ml
pH en dispersion aqueuse à 1 %	6,5 (solution aqueuse à 1 %). Peut varier entre 5 et 7,5.
Potentiel oxydant ou réducteur	Sans objet. Ne contient aucun agent oxydant ou réducteur.

Propriété	Résultat
Stabilité à l'entreposage	Le produit est stable pendant 12 et 18 mois lorsqu'il est entreposé dans des bouteilles en plastique de polyéthylène haute densité à 25 °C.
Caractéristiques de corrosion	Le produit n'est pas corrosif.
Explosibilité	Sans objet. Le produit ne contient aucune substance explosive.

1.3 Mode d'emploi

Zivion M doit être appliqué une fois pendant le gobetage et une fois au cours de la fructification. Appliquer à raison de 2,0 ml de Zivion M par mètre carré, en dilution dans une quantité d'eau suffisante pour permettre une application uniforme.

1.4 Mode d'action

La natamycine inactive la germination des spores fongiques, sans les tuer. La matière active se lie à l'ergostérol, dans la paroi des cellules des champignons, et inhibe la croissance. La natamycine est utilisée depuis longtemps comme additif alimentaire, et n'a aucun effet sur le mycélium en croissance ou sur les bactéries.

2.0 Méthodes d'analyse

2.1 Méthodes d'analyse de la matière active

Les méthodes fournies pour l'analyse de la matière active et des impuretés dans la matière active de qualité technique natamycine ont été validées et jugées acceptables.

2.2 Méthode d'analyse de la formulation

La méthode fournie pour l'analyse de la matière active dans la formulation a été validée et jugée acceptable aux fins de l'application de la loi.

3.0 Effets sur la santé humaine et animale

3.1 Sommaire toxicologique

On a procédé à un examen approfondi de la base de données toxicologiques sur la natamycine, constituée d'études de toxicité, ainsi que des demandes d'exemption relatives à la présentation de données. La qualité scientifique des données est acceptable, et la base de données est suffisamment exhaustive pour permettre de déterminer la plupart des effets toxiques associés à l'exposition pouvant découler de l'utilisation de ce produit antiparasitaire.

Le demandeur a soumis des études sur la toxicité aiguë (par voie orale, par voie cutanée et par inhalation), sur l'irritation (oculaire et cutanée) et la sensibilisation, sur la toxicité à court terme et sur la mutagénicité de la natamycine. La natamycine (98 %) est faiblement toxique en doses aiguës par voie orale, par voie cutanée et par inhalation (voir le tableau 1 de l'annexe I). Elle cause une grave irritation des yeux, une légère irritation de la peau, mais elle n'est pas un sensibilisant cutané. La natamycine n'est pas mutagène selon les résultats d'un essai de mutation inverse sur bactéries et d'un essai d'aberrations chromosomiques sur cellules de mammifères *in vitro*.

Une justification à l'appui d'une demande d'exemption relative à la présentation de données a été soumise pour que les études sur la toxicité aiguë, sur l'irritation et sur la sensibilisation présentées à l'appui de l'homologation de la matière active de qualité technique natamycine soient utilisées pour satisfaire aux exigences en matière de données toxicologiques sur Zivion M, à l'exception de l'étude sur l'irritation primaire des yeux dont les résultats ont été soumis. La justification a été acceptée. L'étude sur l'irritation primaire des yeux causée par Zivion M indique que celui-ci cause une irritation minime des yeux, voire aucune.

Une étude de 90 jours sur la toxicité par voie orale de la natamycine chez le rat a été soumise. La concentration minimale entraînant un effet nocif observé (CMENO) enregistrée dans cette étude était de 2 000 ppm dans la nourriture, soit la dose maximale d'essai (204 mg/kg p.c./jour pour les mâles, 238 mg/kg p.c./jour pour les femelles, respectivement), d'après une baisse importante du poids corporel. La dose sans effet nocif observé (DSENO) a été établie à 500 ppm dans la nourriture (42 mg/kg p.c./jour pour les mâles et 48 mg/kg p.c./jour pour les femelles, respectivement).

La justification soumise à l'appui de la demande d'exemption relative à la présentation de données a été jugée acceptable comme substitut à l'étude sur la toxicité de la natamycine sur le plan du développement prénatal; la justification était principalement fondée sur un examen exhaustif de la natamycine mené par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA, 2009) et sur les références citées dans ce document, qui reposait pour sa part sur les examens faits par le Comité mixte FAO/OMS des additifs alimentaires (JECFA, 1968, 1976 et 2002) sur la natamycine (ou la pimaricine). Les examens de l'EFSA et du JECFA portaient sur trois études de la toxicité subchronique (deux chez le rat, un chez le chien), deux études de la toxicité chronique (rat, chien), une étude de la toxicité sur le plan de la reproduction sur trois générations (rat) et une étude de la toxicité sur le plan du développement sur trois générations (rat). D'après la valeur des données probantes, la DSENO pour la toxicité sur le plan de la reproduction et du développement est de 50 mg/kg p.c./jour.

3.2 Évaluation de l'exposition aux résidus présents dans les aliments

3.2.1 Aliments et eau potable

On a effectué une étude sur les résidus afin de mesurer les résidus de natamycine sur les champignons de Paris et sur le substrat de croissance après deux à quatre traitements avec un produit composé à 10 % en poids de natamycine. L'étude portait sur la dose d'application

maximale figurant sur l'étiquette, soit 2 ml/m^2, et les traitements ont eu lieu au moment du gobetage et de la fructification, ainsi qu'entre la première et la deuxième volée et entre la deuxième et la troisième volée, selon le groupe de traitement (deux, trois ou quatre applications). Chaque traitement a été répété quatre fois avec des témoins négatifs et des témoins positifs. Les concentrations maximales de résidus dans les champignons traités à deux, trois ou quatre reprises avec la substance à l'essai étaient de 0,0890 mg/kg, de 0,2370 mg/kg et de 0,1452 mg/kg, respectivement. Le fait de laver les champignons sous un filet d'eau a permis de réduire grandement les résidus de natamycine (concentration maximale après trois applications de la substance à l'essai et rinçage à l'eau : 0,0755 mg/kg; concentration maximale de résidus après quatre applications et rinçage : 0,0220 mg/kg). On n'a pas détecté de résidus de natamycine dans les échantillons de compost ou de terre de gobetage après stérilisation à la vapeur.

On a utilisé les données sur les résidus ainsi que des données sur la consommation par personne de champignons vendus à la ferme et au détail afin d'estimer de manière prudente l'exposition à la natamycine découlant de la consommation de champignons traités, en supposant que les champignons n'étaient pas lavés avant consommation. L'exposition par voie alimentaire à la natamycine associée à la consommation de champignons non lavés est estimée à 0,0107 mg de matière active/kg p.c./année, soit 0,00003 mg de matière active/kg p.c./jour.

L'exposition aux résidus de natamycine présents dans les aliments qui est associée à la consommation de champignons traités ne devrait pas être préoccupante puisque les estimations prudentes de l'exposition indiquent que l'utilisation proposée de Zivion M ne contribuera pas à augmenter de manière notable l'exposition à la natamycine par voie alimentaire en concentrations supérieures à celles qui s'observent actuellement à la suite de son utilisation comme additif alimentaire. Les concentrations maximales détectées dans l'étude fournie sur les résidus sont largement inférieures aux concentrations fixées par le *Règlement sur les aliments et drogues* pour l'utilisation sur le fromage (jusqu'à 20 ppm) ainsi qu'aux concentrations proposées dans l'ébauche de la Norme générale du Codex pour les additifs alimentaires utilisés dans le fromage (40 mg/kg) et la viande (jusqu'à 20 mg/kg). Les résultats de l'étude sur les résidus montrent aussi que le lavage des champignons permet de réduire sensiblement les concentrations de résidus; or, il est de pratique courante de laver les champignons avant leur consommation à l'état cru ou avant leur cuisson.

La natamycine a un profil de faible toxicité, et les renseignements dont on dispose sur la métabolisation de la natamycine montrent que cette substance est très peu absorbée dans le tube digestif. De plus, le respect d'un délai d'attente avant la récolte de quatre jours devrait permettre de réduire les concentrations de résidus sur les champignons puisqu'ils croissent rapidement pendant cette période; ainsi, la concentration de matière active à la surface des champignons devrait être plus faible au moment de la récolte.

Par conséquent, l'utilisation de Zivion M ne devrait pas entraîner de risques inacceptables liés à l'exposition par voie alimentaire si le produit est employé conformément au mode d'emploi qui figure sur son étiquette. En outre, comme Zivion M doit être appliqué à l'intérieur, dans des chambres de culture, aucune exposition à des résidus de natamycine dans l'eau potable ne devrait se produire.

3.2.2 Limites maximales de résidus

Dans le cadre du processus d'évaluation précédant l'homologation d'un produit antiparasitaire, Santé Canada doit s'assurer que la consommation de la concentration maximale de résidus susceptibles de demeurer sur les produits alimentaires lorsque le produit antiparasitaire est employé conformément au mode d'emploi qui figure sur son étiquette n'est pas préoccupante pour la santé humaine. Cette concentration maximale de résidus prévue est alors fixée en vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* sous la forme d'une limite maximale de résidus aux fins de l'application des dispositions de la *Loi sur les aliments et drogues* relatives à la falsification des aliments. Santé Canada fixe les limites maximales de résidus en suivant une démarche scientifique afin de garantir que les aliments consommés par les Canadiens sont sans danger.

Étant donné que l'application de la dose maximale de Zivion M sur les champignons de Paris comme fongicide ne devrait pas causer une augmentation notable de l'exposition à la natamycine par voie alimentaire en concentrations supérieures à celles qui s'observent actuellement à la suite de son utilisation comme additif alimentaire, l'ARLA ne juge pas nécessaire de fixer une limite maximale de résidus pour la natamycine.

3.3 Évaluation des risques liés à l'exposition professionnelle et occasionnelle

3.3.1 Description de l'utilisation et du scénario d'exposition

Zivion M est destiné à un usage commercial comme fongicide pour réprimer la môle sèche dans les cultures de champignons de Paris (*Agaricus bisporus*) à l'intérieur des champignonnières. Le produit, préalablement dilué dans l'eau d'irrigation en quantité suffisante pour assurer une couverture uniforme, est appliqué par bassinage de la surface préparée des couches de champignons, à l'aide du tuyau d'un pulvérisateur manuel servant à l'irrigation. On peut effectuer deux applications, l'une pendant le gobetage et l'autre pendant la fructification, à une dose de 2,0 ml de Zivion M par mètre carré.

3.3.2 Évaluation de l'exposition des préposés au mélange, au chargement et à l'application et des risques connexes

L'exposition professionnelle à la natamycine contenue dans Zivion M est susceptible de se produire principalement par voie cutanée, et elle peut avoir lieu pendant le mélange, le chargement ou l'application du produit. Les travailleurs doivent porter, comme équipement de protection individuel, un vêtement à manches longues, un pantalon long, des chaussures et des chaussettes, des gants imperméables et des lunettes de protection. L'étiquette comporte aussi des mises en garde et des énoncés relatifs aux mesures d'hygiène indiquant que l'utilisateur doit éviter d'inhaler les brouillards de pulvérisation, qu'il doit se laver soigneusement les mains avec du savon et de l'eau après la manipulation du produit, et qu'il doit retirer tous les vêtements contaminés et les laver avant de les porter de nouveau. L'exposition professionnelle à Zivion M

devrait donc être minime lorsque les travailleurs respectent le mode d'emploi qui figure sur l'étiquette du produit.

3.3.3 Évaluation de l'exposition occasionnelle et des risques connexes

On s'attend à ce que l'exposition occasionnelle soit négligeable puisque l'application de Zivion M à l'échelle commerciale ne doit être faite que par du personnel autorisé, et que l'accès des particuliers aux champignonnières est habituellement restreint.

3.3.4 Exposition après l'application

Les tâches effectuées après le traitement comprennent la collecte de données (par exemple, sur les conditions ambiantes dans les champignonnières) et la récolte. L'exposition des travailleurs effectuant des tâches après l'application devrait être minime dans la mesure où ils suivent le mode d'emploi figurant sur l'étiquette, qui comprend des énoncés relatifs à l'équipement de protection individuel et aux mesures d'hygiène. De plus, le délai d'attente avant la récolte de quatre jours exigé sur l'étiquette permettra de réduire l'exposition des travailleurs puisque les champignons croissent rapidement pendant cette période; ainsi, la concentration de matière active à la surface des champignons devrait être plus faible au moment de la récolte.

3.4 Déclaration des incidents liés à la santé humaine et animale

Depuis le 26 avril 2007, les titulaires sont tenus par la loi de déclarer à l'ARLA, dans les délais prévus, tout incident attribuable à l'utilisation de produits antiparasitaires, y compris les effets nocifs pour la santé et pour l'environnement. Pour obtenir des renseignements concernant la déclaration d'un incident, veuillez consulter le site Web de Santé Canada. Aucun incident mettant en cause des produits contenant de la natamycine qui auraient eu un effet sur la santé n'a été déclaré à l'ARLA. Une recherche des incidents attribuables à l'utilisation de produits antiparasitaires contenant de la natamycine survenus aux États-Unis a été effectuée. En date du 2 février 2012, aucun incident lié à la santé n'avait été répertorié par l'Agence de protection environnementale des États-Unis ni par le ministère de la réglementation des pesticides de la Californie relativement à des préparations commerciales contenant cette matière active.

4.0 Effets sur l'environnement

4.1 Devenir et comportement dans l'environnement

Une évaluation préliminaire de la natamycine fondée sur les propriétés physico-chimiques de la substance laisse supposer que celle-ci est peu susceptible d'être volatile. Les constantes de dissociation (point isoélectrique à pH 6,5; p*K*a de 8,35 et 4,6) indiquent que la natamycine pourrait être mobile aux pH enregistrés dans l'environnement. Le logarithme du coefficient de partage *n*-octanol–eau, soit -3,67, indique que la natamycine ne se bioaccumulerait pas dans les organismes. La natamycine résiste à l'hydrolyse à pH 5, 7 et 9, mais elle se décompose rapidement lorsqu'elle est exposée à la lumière du soleil. Dans l'ensemble, les renseignements dont on dispose sur le devenir dans l'environnement de la natamycine laissent supposer que ce

composé n'est pas volatil, qu'il résiste à l'hydrolyse et qu'il se décompose rapidement en présence de lumière naturelle.

4.2 Caractérisation des risques environnementaux

Lorsqu'il est difficile d'obtenir des données quantitatives sur les produits antiparasitaires non classiques ou que les risques apparents sont jugés minimes, une évaluation qualitative des risques, comme celle qui a été menée dans le cas de la natamycine, est préférable.

Dans le cadre de la culture de champignons, on procède à une stérilisation à la fin de chaque cycle de production; on ne s'attend donc pas à ce que des résidus de natamycine demeurent dans le compost éliminé après son utilisation. Par conséquent, comme l'exposition environnementale devrait être négligeable, l'exposition des organismes non ciblés aux résidus de natamycine dans le compost à champignons éliminé ou réutilisé ne suscite aucune préoccupation.

D'après le profil d'emploi de Zivion M, il a été conclu que l'utilisation de natamycine à l'intérieur des champignonnières ne devrait pas poser de risque pour l'environnement. Il est à noter, cependant, que l'ARLA pourrait exiger d'autres données sur la natamycine si on lui demandait d'étendre le profil d'emploi de cette substance à d'autres utilisations, par exemple l'application sur des cultures en serre.

Déclaration d'incidents
Aucun incident n'est répertorié dans la base de données de l'ARLA ou dans le système d'information sur les incidents écologiques (EIIS) de la United States Environmental Protection Agency pour la natamycine (ou la pimaricine).

5.0 Valeur

5.1 Efficacité contre les organismes nuisibles

5.1.1 Allégations d'efficacité acceptables

Deux essais menés dans des champignonnières ont été soumis à des fins d'examen. La surface de la terre de gobetage a été inoculée avec des spores de *Verticillium fungicola*. Les essais portaient sur trois doses de Natamycine L (rebaptisé Zivion M), soit 0,6 ml, 1,0 ml et 2,0 ml de produit par mètre carré de couche de champignons, et les résultats ont été comparés à ceux obtenus avec un produit commercial, le fongicide agricole Bravo 500. Natamycin L a été appliqué à deux reprises (au moment du gobetage et de la fructification) ou à quatre reprises (au moment du gobetage, au moment de la fructification et entre les volées). Le nombre de champignons ayant des taches ou montrant des signes d'infection à la môle sèche a été évalué. De plus, le rendement et la qualité ont été estimés d'après le poids et le nombre de champignons commercialisables.

Le degré d'efficacité du traitement avec Natamycin L contre les taches (18 à 65 %) et contre les môles (boules de tissus indifférenciés) (48 à 94 %) était variable, par rapport aux résultats obtenus pour le témoin inoculé non traité. Le fongicide Bravo a permis de réprimer les taches (63 à 78 %) et de supprimer les môles (98 %). L'application de Natamycine L aux doses élevées a permis d'obtenir des résultats statistiquement comparables à ceux enregistrés pour le traitement avec Bravo. Le traitement avec Natamycine L a permis d'augmenter de manière significative le poids (hausse de 11 à 30 %) et le nombre (hausse de 8 à 42 %) de champignons commercialisables par rapport au témoin. Les hausses de rendement obtenues avec Bravo (hausse de 34 à 38 % du poids; hausse de 27 à 32 % du nombre) étaient comparables à celles obtenues avec les traitements de Natamycine L dans un essai, mais étaient significativement plus élevées dans l'autre. L'application de Natamycine L à quatre reprises n'a pas permis d'accroître significativement l'efficacité contre l'apparition des symptômes ou le rendement par rapport aux résultats obtenus avec deux applications.

La diminution des symptômes de la môle sèche obtenue avec Natamycine L était variable, mais l'application à la plus forte dose proposée (2,0 ml/m^2) a donné des résultats comparables à ceux obtenus avec le produit à usage commercial de comparaison. Même si Bravo s'est montré plus efficace que Natamycine L contre l'apparition des symptômes, les hausses de rendement indiquent un bénéfice économique. Les applications supplémentaires entre les volées (pour un total de quatre applications) n'ont pas permis d'augmenter le degré d'efficacité par rapport aux résultats obtenus avec l'application pendant le gobetage et la fructification seulement (deux applications). La plus faible dose à l'essai, soit 0,6 ml/m^2, n'a pas permis de réprimer de manière constante les symptômes de la maladie comme l'a fait la dose de 2,0 ml/m^2. D'après les données soumises sur l'efficacité, l'allégation de répression de la môle sèche (*Verticillium fungicola*) dans les cultures de champignons est validée pour deux applications de Zivion M à raison de 2,0 ml/m^2, soit une au cours du gobetage et une au cours de la fructification (voir le tableau 2 de l'annexe I).

5.2 Durabilité

5.2.1 Recensement des solutions de remplacement

Seulement deux autres fongicides avec des modes d'action différents (groupe 1 et groupe M) sont homologués pour la suppression ou la répression de la môle sèche dans les cultures de champignons. L'effet de ces deux fongicides (le thiabendazole et le chlorothalonil) est néanmoins restreint contre cette maladie dans les cultures de champignons. Les fongicides du groupe 1 sont associés à un risque élevé d'acquisition d'une résistance, et *Verticillium fungicola* s'est montré résistant au thiabendazole dans le cadre d'essais en laboratoire. Veuillez consulter le tableau 3 de l'annexe I pour obtenir plus de renseignements sur les produits homologués contre la môle sèche.

5.2.2 Compatibilité avec les pratiques de lutte actuelles, y compris la lutte intégrée

Les fongicides homologués pour lutter contre la môle sèche sont appliqués, pendant la production, au cours du gobetage et de la fructification. L'application de Zivion M se fait également pendant ces deux étapes. L'utilisation en alternance de fongicides ayant des modes d'action différents, d'une période de production à l'autre, contribuera à la durabilité de ces produits sur le plan de la gestion de la résistance.

L'inoculum est disséminé à la main par les travailleurs, à l'aide d'équipement ou par l'action d'insectes vecteurs. Les insecticides homologués pour utilisation dans les champignonnières peuvent être employés pendant la période de production. La désinfection du substrat et des couches utilisés pour la culture des champignons se fait avant la production et après la récolte. L'utilisation de Zivion M pour lutter contre la môle sèche peut être intégrée aux systèmes de production des champignons.

5.2.3 Renseignements sur l'acquisition réelle ou potentielle d'une résistance

La natamycine est employée dans l'industrie alimentaire pour lutter contre la contamination par les moisissures, et elle n'est pas réputée induire une résistance chez les champignons pathogènes. Elle n'a pas d'effet antibactérien, ce qui laisse supposer que l'acquisition d'une résistance par les bactéries pathogènes pour l'humain n'est pas préoccupante.

6.0 Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires

6.1 Considérations relatives à la Politique de gestion des substances toxiques

La Politique de gestion des substances toxiques est une politique du gouvernement fédéral visant à offrir des orientations sur la gestion des substances préoccupantes qui sont rejetées dans l'environnement. Elle prévoit la quasi-élimination des substances de la voie 1, substances qui répondent aux quatre critères précisés dans la politique, c'est-à-dire qu'elles sont persistantes (dans l'air, le sol, l'eau ou les sédiments), bioaccumulables, principalement anthropiques et toxiques, selon la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*.

Dans le cadre de l'examen, la natamycine et ses produits de transformation ont été évalués conformément à la directive d'homologation DIR99-03[5] de l'ARLA et en fonction des critères de la voie 1. L'ARLA a tiré les conclusions suivantes :

- La natamycine n'est pas préoccupante selon les critères de la voie 1. Elle ne répond pas aux critères de bioaccumulation (log $K_{oc} \geq 5$), puisque la valeur de son logarithme du coefficient de partage *n*-octanol–eau est de -3,67.

- La natamycine ne devrait pas être persistante ou se bioaccumuler dans l'environnement.

[5] DIR99-03, *Stratégie de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire concernant la mise en œuvre de la politique de gestion des substances toxiques.*

6.2 Produits de formulation et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement

Dans le cadre de l'examen, les contaminants présents dans le produit technique et les produits de formulation ainsi que les contaminants présents dans la préparation commerciale sont recherchés dans la Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement tenue à jour dans la *Gazette du Canada*[6]. Cette liste, conformément à l'avis d'intention NOI2005-01[7] de l'ARLA, est fondée sur les politiques et la réglementation en vigueur, notamment les directives DIR99-03 et DIR2006-02[8], et tient compte du *Règlement sur les substances appauvrissant la couche d'ozone* (1998) pris en application de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (substances désignées par le Protocole de Montréal). L'ARLA a tiré les conclusions suivantes :

- Le produit technique, soit la matière active de qualité technique natamycine, et sa préparation commerciale, Zivion M, ne contiennent aucun des produits de formulation ou contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement mentionnés dans la *Gazette du Canada.*

7.0 Sommaire

7.1 Santé et sécurité humaines

Les renseignements dont on dispose sur la natamycine sont suffisants pour déterminer de manière qualitative les risques toxicologiques pouvant être associés à l'exposition humaine à cette substance. La matière active de qualité technique natamycine est faiblement toxique en doses aiguës par voie orale, par voie cutanée et par inhalation. Elle cause une grave irritation des yeux et une légère irritation de la peau, mais elle n'est pas un sensibilisant cutané ni considérée comme une substance mutagène. Zivion M cause une irritation minime des yeux, voire aucune.

On s'attend à ce que l'exposition professionnelle à Zivion M soit minime si les travailleurs respectent les mises en garde figurant sur l'étiquette du produit et s'ils portent l'équipement de protection individuel qui y est mentionné en vue de réduire leur exposition. L'exposition occasionnelle devrait être négligeable. Il est possible de réduire l'exposition après l'application si les mises en garde et le délai d'attente avant la récolte figurant sur l'étiquette sont respectés.

---

[6] *Gazette du Canada*, Partie II, volume 139, numéro 24, TR/2005-114 (2005-11-30), pages 2 641 à 2 643 : Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement, et dans l'arrêté modifiant cette liste dans la *Gazette du Canada*, Partie II, volume 142, numéro 13, TR/2008-67 (2008-06-25) pages 1 611 à 1 613. Partie 1 – Formulants qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement, Partie 2 – Formulants allergènes reconnus pour provoquer des réactions de type anaphylactique et qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement et Partie 3 – Contaminants qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement.

[7] NOI2005-01, *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement en vertu de la nouvelle* Loi sur les produits antiparasitaires.

[8] DIR2006-02, *Politique sur les produits de formulation et document d'orientation sur sa mise en œuvre.*

L'exposition par voie alimentaire à la natamycine découlant de l'utilisation de Zivion M ne devrait pas poser de risque inacceptable si le produit est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur son étiquette. Aucune limite maximale de résidus n'est exigée pour la natamycine.

7.2 Risques pour l'environnement

La natamycine est une substance présente à l'état naturel dans l'environnement. L'exposition des organismes non ciblés à la natamycine découlant de l'utilisation de Zivion M est considérée comme négligeable et, par conséquent, les risques pour l'environnement liés à l'utilisation proposée seront négligeables.

7.3 Valeur

Les données sur l'efficacité soumises à l'appui de l'homologation de Zivion M étaient suffisantes pour valider l'allégation de répression de la môle sèche (*Verticillium fungicola*) dans les cultures de champignons. L'homologation de ce produit procurera aux producteurs de champignons un autre moyen de lutte contre cette maladie. Zivion M ne nuira pas au rendement des cultures de champignons et contribuera à la gestion de la résistance aux fongicides actuellement homologués.

8.0 Projet de décision d'homologation

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et conformément à ses règlements d'application, l'ARLA de Santé Canada propose d'accorder une homologation complète pour la vente et l'utilisation de la matière active de qualité technique natamycine et de Zivion M, contenant la matière active de qualité technique natamycine, aux fins de la répression de la môle sèche dans les cultures de champignons.

D'après une évaluation des renseignements scientifiques mis à sa disposition, l'ARLA juge que, dans les conditions d'utilisation approuvées, les produits ont de la valeur et ne présentent aucun risque inacceptable pour la santé humaine ni pour l'environnement.

Liste des abréviations

°C	degré Celsius
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
CIM	cote d'irritation maximale
CIMI	cote d'irritation maximale individuelle
CL_{50}	concentration létale à 50 %
CMENO	concentration minimale entraînant un effet nocif observé
DL_{50}	dose létale à 50 %
DSENO	dose sans effet nocif observé
FAO	Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture
g	gramme
kg	kilogramme
K_{oc}	coefficient de partage *n*–octanol–eau
L	litre
m.a.	matière active
m^2	mètre carré
m^3	mètre cube
mg	milligramme
ml	millilitre
OMS	Organisation mondiale de la santé
p.c.	poids corporel
Pa	pascal
p*K*a	constante de dissociation
ppm	partie par million

Annexe I Tableaux et figures

Tableau 1 Sommaire des renseignements sur la toxicité aiguë, les effets irritants, les effets de sensibilisation et la mutagénicité de la natamycine

Étude	Espèce, souche et doses	Résultats	Organes cibles, effets significatifs et commentaires	N° de référence
Toxicité par voie orale (test de dose limite) Exposition par gavage	Rat Sprague Dawley (5 femelles)	DL_{50} (femelles) > 2 000 mg/kg p.c. **Faible toxicité en doses aiguës.**	Un cas de mortalité.	1907352
Toxicité par voie cutanée	Rat Sprague Dawley (5 sujets/sexe)	DL_{50} (femelles) > 5 050 mg/kg p.c. DL_{50} (mâles) > 5 050 mg/kg p.c. **Faible toxicité en doses aiguës.**	Aucun cas de mortalité.	1907354
Inhalation Enceinte d'exposition par le nez seulement	Rat Sprague Dawley (5 sujets/sexe)	CL_{50} (femelles) > 2,39 mg/L CL_{50} (mâles) > 2,39 mg/L **Faible toxicité en doses aiguës**	Aucun cas de mortalité.	1907355
Irritation des yeux Méthode de Draize	Lapin néo-zélandais blanc (3 mâles) Dose : 0,1 ml de la substance à l'essai. Yeux non rincés.	CIM[a] = 62/110 (à 1 heure) **Gravement irritant.**	Iritis et opacité de la cornée résorbées après 24 heures, et conjonctivite résorbée chez tous les animaux dans les 48 heures.	1907356
Irritation de la peau Méthode de Draize	Lapin néo-zélandais blanc (3 mâles) Dose : 500 mg de la substance à l'essai humidifiée avec 0,5 ml appliqués pendant 4 heures.	CIMI[b] = 1/8. **Légèrement irritant.**	Léger érythème résorbé après 24 heures.	1907357
Sensibilisation cutanée Essai des ganglions lymphatiques locaux	Souris CBA/J Groupe traité = 15 sujets Groupe témoin naïf = 5 sujets Groupe témoin positif = 5 sujets	Résultats négatifs. Il ne s'agit pas d'un sensibilisant cutané.	Aucune réaction positive observée après la provocation chez les animaux traités ou les témoins négatifs.	1907358

Étude	Espèce, souche et doses	Résultats	Organes cibles, effets significatifs et commentaires	N° de référence
Essai de mutation inverse sur bactéries Méthode par dilution	Souches TA 98, TA 100, TA 1535 et TA 1537 de *Salmonella typhimurium*, et souche WP2uvrA d'*Escherichia coli* Concentrations à l'essai : 0, 33, 100, 333, 1 000 et 3 330 µg/plaque, avec et sans activation métabolique	Non mutagène.	Aucune hausse significative, sur le plan biologique, du nombre de colonies avec des mutations inverses parmi les souches à l'essai, à quelque concentration que ce soit, avec ou sans activation métabolique.	1907361
Essai d'aberrations chromosomiques in vitro sur cellules de mammifères	Lymphocytes humains en culture Concentrations à l'essai : 0, 1, 3 et 10 µg/ml, avec et sans activation métabolique.	Non mutagène.	On n'a observé aucun signe de mutagénicité ou effet sur l'indice mitotique attribuable au traitement.	1907363

[a]CIM : cote d'irritation maximale.
[b]CIMI : cote d'irritation maximale individuelle.

Tableau 2 Allégation relative à l'utilisation proposée pour l'étiquette et commentaire sur son acceptabilité

Allégation proposée par le titulaire	Allégation approuvée par l'ARLA
Suppression de la môle sèche (*Verticillium fungicola*) dans les cultures de champignons par l'application de Natamycine L à raison de 0,6 à 2,0 ml/m^2. Appliquer Natamycine L en dilution dans 2,5 L d'eau au moment du gobetage et de la fructification. Appliquer Natamycine L en dilution dans 1,25 L d'eau entre les volées. (Ne pas appliquer plus de quatre fois).	Répression de la môle sèche à raison de 2,0 ml/m^2 en dilution dans une quantité d'eau suffisante pour assurer une application uniforme au moment du gobetage et de la fructification. (Ne pas appliquer plus de deux fois).

Tableau 3 Autres fongicides homologués à des fins de lutte contre la môle sèche (*Verticillium fungicola*) dans les cultures de champignons

Produit (matière active)	Groupe correspondant au mode d'action	Degré d'efficacité	Moment de l'application
Fongicide Mertect SC (thiabendazole)	1	Répression	Une application pendant le gobetage.
Fongicide agricole Bravo 500, fongicide agricole Bravo Ultrex 90 SDG (chlorothalonil)	M	Suppression	Une application pendant le gobetage et une seconde application pendant la fructification.

Références

A. Liste des études et des renseignements présentés par le titulaire

1.0 Chimie

N° de l'ARLA	Référence
1907341	2010, Production CBI, DACO: 2.11, 2.11.1, 2.11.2, 2.11.3, 2.11.4 **CBI**
1907343	2010 Specifications Non CBI, DACO: 2.12
1907344	2010, Specifications CBI, DACO: 2.12, 2.12.1 **CBI**
1907345	2010, Preliminary Analysis CBI, DACO: 2.13 **CBI**
1907346	2010, Preliminary Analysis Non CBI, DACO: 2.13, 2.13.1, 2.13.2, 2.13.3
1907347	2010, Chemical and Physical Properties, DACO: 2.14, 2.14.1, 2.14.10, 2.14.11, 2.14.12, 2.14.13, 2.14.14, 2.14.2, 2.14.3, 2.14.4, 2.14.5, 2.14.6, 2.14.7, 2.14.8, 2.14.9
1907348	2010, Stability, DACO: 2.14.13 **CBI**
1907396	2010, **CBI reference document** - Product Identification, Formulants, Formulation Process and Certified Limits CBI, DACO: 3.2.2,3.2.3,3.3.1 **CBI**
1907399	2010, Natamycin L Enforcement Analytical Method, DACO: 3.4.1.
1907401	J.A.B. van der Lee, 2010, Natamycin L Chemical and Physical Properties, DACO:3.5,3.5.1,3.5.10,3.5.11,3.5.12,3.5.13,3.5.14,3.5.15,3.5.2,3.5.3,3.5.4,3.5.5, 3.5.6,3.5.7,3.5.8,3.5.9
1907402	2010, Natamycin L Storage Stability and Corrosion Characteristics, DACO: 3.5.10, 3.5.14
2003917	2011, Natamycin L (Submission No. 2010-2330): Request for Clarification, DACO: 3.2.2, 3.5.10, 3.5.14 **CBI**
2003919	2011, Spec Sheet Foam Control 30, DACO: 3.2.2 **CBI**
2020626	2011, 12-Month Stability Study Report on Natamycin L, DACO: 3.5.10, 3.5.14 **CBI**
2077272	2011, 18-Month Storage Stability and Corrosion Characteristics, DACO: 3.5.10, 3.5.14 **CBI**
2136240	2011, External Standard Retention Time behaviour - email, DACO: 3.5.10 **CBI**

2.0 Santé humaine et animale

N° de l'ARLA	Référence
1907352	Acute Oral Toxicity Study – Natamycin TGAI, DACO 4.2.1
1907354	Acute Dermal Toxicity Study – Natamycin TGAI, DACO 4.2.2
1907355	Acute Inhalation Toxicity Study – Natamycin TGAI, DACO 4.2.3
1907356	Primary Eye Irritation Study – Natamycin TGAI, DACO 4.2.4
1907357	Primary Dermal Irritation Study – Natamycin TGAI, DACO 4.2.5
1907358	Dermal Sensitization Study – Natamycin TGAI, DACO 4.2.6
1907359	Short-term Oral Toxicity – Natamycin TGAI, DACO 4.3.1
1922406	Prenatal Developmental Toxicity – Natamycin TGAI, DACO 4.5.2
2110525	Waiver to address Prenatal Developmental Toxicity – Natamycin TGAI, DACO 4.5.2
1907361	Bacterial Reverse Mutation Assay – Natamycin TGAI, DACO 4.5.4
1907363	In vitro Mammalian Chromosomal Aberration Assay – Natamycin TGAI, DACO 4.5.5
1907405	Marin J.E., 2009. Magnitude of the residue of natamycin in mushrooms. DACO 7.4.1
1907414	Use Description/Scenario for Natamycin L, DACO 5.2
1922403	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), 2001. Safety Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants. Natamycin (Pimaricin). WHO Food Additives Series: 48.
2110525	EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS); Scientific Opinion on the use of natamycin (E235) as a food additive. EFSA Journal 2009; 7(12):1412.
1907412	2010, Request for Waiver of 5 Acute Toxicity Tests CBI, DACO: 4.6.1,4.6.2,4.6.3,4.6.4,4.6.5,4.6.6 CBI
1907413	2009, Acute Eye Irritation Study in Rabbits, DACO: 4.6.4

1907403	2010, Development and Validation of an Analytical Method for the Determination of Natamycin in Mushrooms and Mushroom Compost, Casing and Casing Plus Inoculum, DACO: 7.2.1

3.0 Environnement

N° de l'ARLA	Référence
1922391	2010, Request for Waiver of Data Requirements, DACO: 9.2.4.1,9.2.4.2, 9.2.5, 9.2.6,9.2.7
1907366	2010, Tier III Summary, DACO: 12.7

4.0 Valeur

N° de l'ARLA	Référence
1907415	2010, Natamycin L Value Summary, DACO: 10.1,10.2.1,10.2.2,10.2.3.1
1907416	2009, Influence of Natamycin L on Mushroom Production, DACO: 10.2.3.3
1907418	2009, Screening of Delvocid Liquid 05096 against *Verticillium fungicola*, DACO: 10.2.3.3
1922393	2010, DACO 10.3.1 Adverse Effects on Use Site Summaries, DACO: M10.3.1

B. Autres renseignements examinés

i) Publications

1.0 Santé humaine et animale

Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), Sixty-Seventh Meeting. Rome, Italy, 20-29 June 2006. Summary and Conclusions, issued 7 July 2006.

US Department of Agriculture Economic Research Service, 2010. Mushrooms: Supply and Utilization and Per Capita Consumption. February 2010 Update.